

Pneumocystispneumonie na autologe hematopoëtische stamceltransplantatie: klinische presentatie, risicofactoren en overwegingen ten aanzien van profylaxe en behandeling

Pneumocystic pneumonia after autologous hematopoietic stem cell transplantation: clinical features, risk factors, and considerations for prophylaxis and treatment

drs. M. Bakker¹ en dr. G. Choi²

SAMENVATTING

Wij presenteren drie patiënten die binnen 12 maanden na hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie werden opgenomen met acute dyspneu, koorts en hypoxemie. Aanvullend radiologisch onderzoek en broncho-alveolaire lavage bevestigden de diagnose pneumocystispneumonie (PCP). Revisie van 261 autologe stamceltransplantaties uitgevoerd in ons centrum gedurende 2014-2016 identificeerden geen andere patiënten met posttransplantatie-PCP. In dit artikel worden de klinische symptomen, risicofactoren en overwegingen ten aanzien van profylaxe en behandeling besproken in de context van een hematologische maligniteit bij niet-hiv-geïnfecteerde patiënten.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2017;14:345-50)

SUMMARY

We present three patients who presented with acute dyspnea, fever, and hypoxemia within 12 months after high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. Radiological studies and broncho-alveolar lavage confirmed the diagnosis pneumocystis pneumonia (PCP). Review of 261 autologous transplantations performed at our center during 2014-2016 identified no other patients with a posttransplant PCP. In this article, we will review the clinical features, risk factors, and considerations for prophylaxis and treatment with regard to non-HIV-infected patients with a hematological malignancy.

INLEIDING

Recentelijk werden wij geconfronteerd met drie patiënten die werden opgenomen met respiratoire problematiek binnen een jaar na autologe stamceltransplantatie in verband met verschillende hematologische maligniteiten. Alhoewel bij de acute klinische presentaties door de klinici niet in eerste

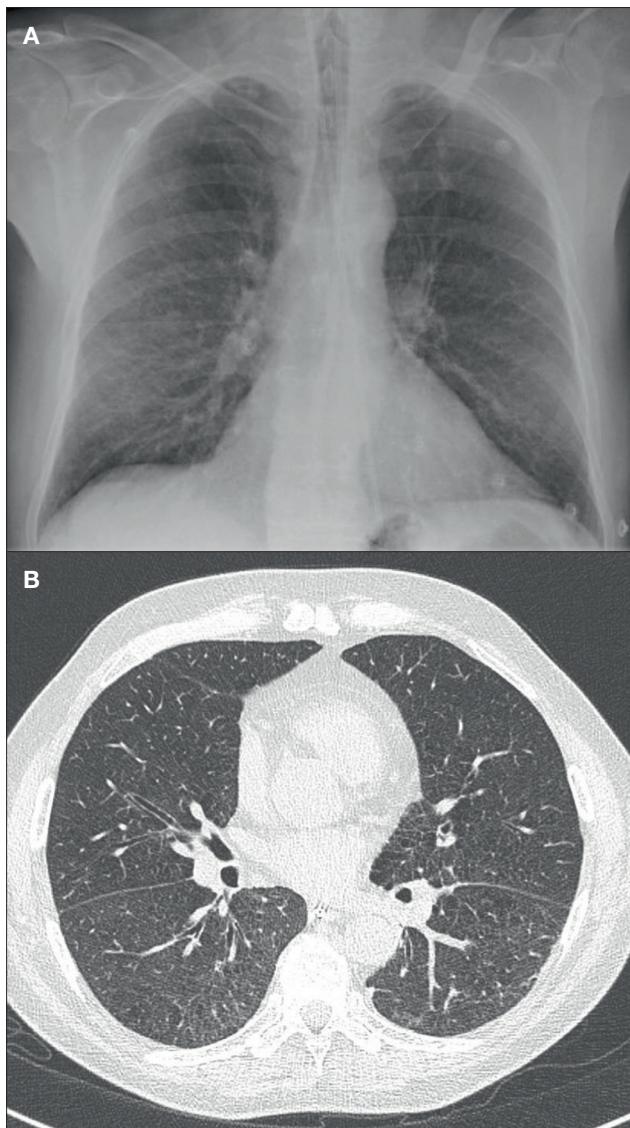
instantie werd gedacht aan een pneumocystispneumonie (PCP), leidde de routinematig verrichte X-thorax bij alle drie de patiënten tot aanvullend onderzoek. Wij zullen aan de hand van de casus de symptomatologie van PCP bij hematologische patiënten beschrijven. Belangrijke verschillen met

¹internist-infectioloog, afdeling Hematologie, UMCG Comprehensive Cancer Center, en afdeling Microbiologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, ²internist-hematoloog, afdeling Hematologie, UMCG Comprehensive Cancer Center. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. G. Choi, internist-hematoloog, afdeling Hematologie (DA21), Universitair Medisch Centrum Groningen, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen, tel.: 050 361 23 54, e-mailadres: c.w.choi@umcg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: hematopoëtische stamceltransplantatie, hiv, pneumonie, pneumocystis

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation, HIV, pneumonia, pneumocystis



FIGUUR 1. X-thorax (A) en CT-scan (B) van casus A.

PCP bij hiv-geïnfekteerde patiënten worden eveneens besproken. Naar aanleiding van de casus hebben wij de incidentie van PCP bij onze eigen patiënten onderzocht, alsmede een literatuuronderzoek verricht. Op basis hiervan formuleren wij onze aanbevelingen ten aanzien van profylaxe en behandeling.

CASUS A

Een 55-jarige man met een VLK-lambda multipel myeloom (ISS-stadium I) werd behandeld met bortezomib/cyclofosfamide/dexamethason en bereikte een zeer goede partiële respons (VGPR) na drie cycli. Bij progressie van ziekte werd de behandeling omgezet naar lenalidomide/dexamethason resulterend in een complete remissie (CR). De patiënt werd hierop behandeld met hoge dosis melfalan en een autologe stamceltransplantatie. Twee maanden na ontslag kwam hij op de Spoedeisende Hulp met koorts (38,4°C) na een periode

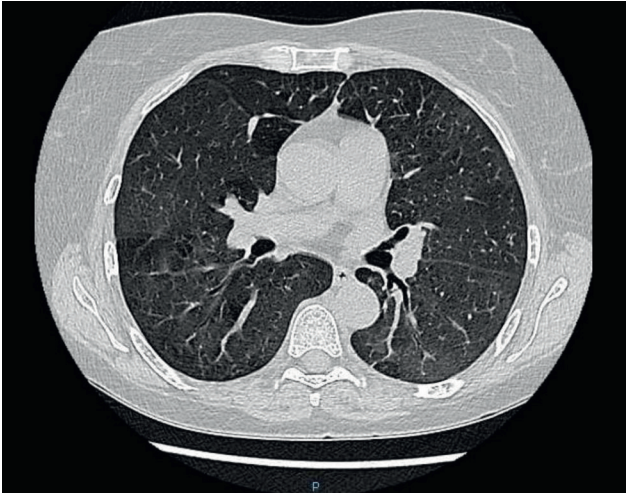
van twee weken, waarbij met name progressieve dyspneu op de voorgrond stond. De patiënt hoestte niet en er was geen sprake van orthopneu of oedemen. Bloedonderzoek paste bij een acute pulmonale infectie ($9,5 \times 10^9/l$ leukocyten, CRP 90 mg/l, arteriële pO_2 8,4 kPa). Er werd gestart met breed spectrumantibiotica. De X-thorax (zie *Figuur 1A*) toonde geen circumscripte infiltraten, wel fijnmazige tekening. De radioloog benoemde de afwijkingen op CT als 'atypisch diffuus emfyseem' (zie *Figuur 1B*). PCR op DNA van *Pneumocystis jirovecii* in de broncho-alveolaire lavage (BAL)-vloeistof was positief met een C_T van 34. De patiënt toonde snel klinisch herstel na start van trimethoprim-sulfamethoxazol (cotrimoxazol) en werd na een week ontslagen naar huis.

CASUS B

Een 57-jarige vrouw met stadium IV mantelcellymfoom in complete remissie werd verwezen naar ons centrum na behandeling met zes cycli rituximab-cyclofosfamide/doxorubicine/vincristine en prednisolon (R-CHOP). Behandeling werd voortgezet met twee cycli hoge dosis cytarabine, carmustine/etoposide/cytarabine/melfalan (BEAM) en autologe stamceltransplantatie. De behandelingen werden gecompliceerd door een *Enterococcus faecium*-bacteriëmie waarvoor vancomycine werd gegeven. Twee weken na initieel ontslag werd de patiënte opgenomen met sinds twee dagen progressieve dyspneu en maculopapuleus exantheem. Met verdenking op een DRESS (geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen) werd de patiënte behandeld met hoge dosis prednisolon, resulterend in een fraaie remissie. De patiënte werd ontslagen met een afbouwschema prednisolon en cotrimoxazol-profylaxe (1 dd 480 mg). Zes maanden nadien werd de patiënte in een ander ziekenhuis opgenomen met acute respiratoire insufficiëntie met hoesten, ernstige 'dyspnée d'effort' en koorts tot 39,5°C. Thoracale CT (zie *Figuur 2*) toonde diffuse matglas-densiteiten. Met in de differentiële diagnose PCP werd gestart met zowel breed spectrumantibiotica als cotrimoxazol. Na overplaatsing naar ons centrum werd de diagnose PCP bevestigd door middel van een BAL (PCR positief met C_T 34). De patiënte werd na klinisch herstel in goede conditie ontslagen.

CASUS C

Een 68-jarige man was drie jaar geleden behandeld voor een extranodale marginalezonelymfoom van het rechteroog, initieel met radiotherapie (4 Gy) en een jaar later met vier cycli rituximab bij een lokaal recidief. Vorig jaar was er sprake van een transformatie naar diffuus grootcellig B-cellymfoom, waarop behandeling met R-CHOP werd gestart, resulterend in een complete remissie. Thans was er sprake van een recidief grootcellig lymfoom en werd hij behandeld met inten-

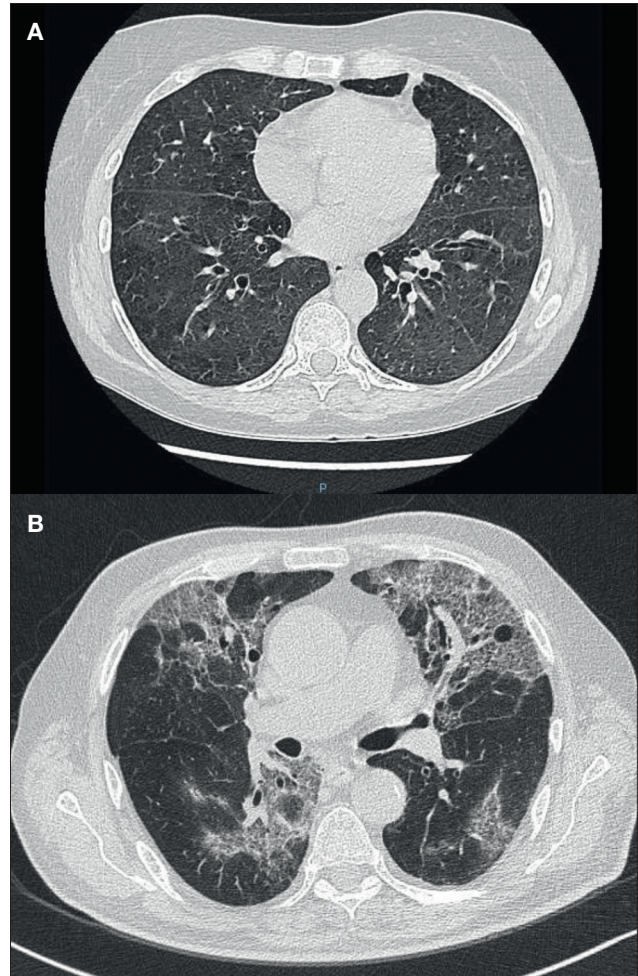


FIGUUR 2. Thoracale CT-scan bij casus B.

sieve therapie: rituximab-dexamethason/cytarabine/cisplatine (R-DHAP) en rituximab-etoposide/ifosfamide/methotrexaat (R-VIM). Na bevestiging van opnieuw een complete remissie werd aanvullend een tweede R-DHAP-kuur gegeven, gevolgd door BEAM en autologe stamceltransplantatie. Het klinische posttransplantatietraject werd gecompliceerd door een parainfluenza-infectie, longembolieën en een delier. De patiënt werd in redelijke conditie ontslagen naar huis, maar bleef kortademig (bij geringe inspanning). Zes weken na ontslag had hij via de huisarts reeds twee antibioticumkuren gehad, maar was er sprake van progressieve dyspneu met veel hoesten en sputumopgave. Het CT-beeld toonde uitgebreide matglasverdichtingen beiderzijds (zie *Figuur 3*), naast zijn eerder onderkend centrilobulair emfyseem. PCR-onderzoek van de BAL-vloeistof bevestigde de diagnose PCP (hoge *Pneumocystis jirovecii*-load met C_T 30). Helaas ontwikkelde de patiënt multi-orgaanfalen en overleed hij nadien op de intensievecareafdeling.

PNEUMOCYSTISPNEUMONIE (PCP)

Klinisch significante, pulmonale infecties met *Pneumocystis jirovecii* (voorheen *P. carinii*) werden voor de introductie van combinatie-antiretrovirale therapie frequent gezien bij hiv-geïnfecteerde patiënten. Met uitbreiding van behandelingsmogelijkheden voor hematologische patiënten en effectieve immuunsuppressieve therapie na orgaan- en hematopoëtische celtransplantaties wordt PCP in westerse landen nu vooral gezien bij patiënten met een door medicatie gecompromiteerde immuunstatus. Clinici dienen zich bewust te zijn van het feit dat de ervaringen opgedaan bij aidspatiënten niet zonder meer toepasbaar zijn bij patiënten met een hematologische maligniteit. In *Tabel 1* op pagina 348 zijn de belangrijkste verschillen samengevat.¹ PCP bij patiënten zonder hiv



FIGUUR 3. CT-scans bij casus C.

kent een acuter ziektebeloop met hogere mortaliteit. Factoren die bijdragen aan de hoge mortaliteit zijn onvoldoende kennis van risicogroepen, late herkenning van symptomen, uitstel van adequate diagnostiek en het onterecht toepassen van steroïden bij behandeling. Zoals gepresenteerd in bovengenoemde casus, lijken patiënten na intensieve chemotherapie en autologe stamceltransplantatie een verhoogd risico te hebben voor het ontwikkelen van PCP.

INCIDENTIE NA HEMATOPOËTISCHE STAMCELTRANSPLANTATIES

Naar aanleiding van bovengenoemde casus (alle in hetzelfde kalenderjaar) hebben wij in ons eigen instituut de incidentie van PCP geëvalueerd. In de periode 2014-2016 vonden 261 autologe stamceltransplantaties plaats. Geen van de patiënten kregen profylactische medicatie na de transplantatie. Er werden naast bovengenoemde patiënten geen andere patiënten met PCP gezien, resulterend in een geschatte incidentie van hoogstens 1 op 100 transplantaties in ons centrum.

TABEL 1. Belangrijkste verschillen in klinische presentatie van PCP bij patiënten met hiv en zonder hiv (mede gebaseerd op referentie 1).

	Hiv-positieve patiënten	Hiv-negatieve patiënten
Presentatie	Progressief, gedurende 3-5 weken	Acuut, meestal <10 dagen
Hypoxemie	Mild	Vaak ernstig
LDH	Vaak verhoogd, hoge sensitiviteit en specificiteit	Matig verhoogd, slechte voorspellende waarde
Diagnostiek (BAL-vloeistof)	Hoog aantal cysten, weinig neutrofielen	Laag aantal cysten, lage load met hoge C _T -waarde;
Mortaliteit	17-30%	Giemsa en directe immunofluorescentie vrijwel nooit positief
Therapie	Cotrimoxazol - prednisolon bij hypoxie ⁹	Cotrimoxazol - steroïden <i>niet</i> aanbevolen ¹⁰

Vorig jaar rapporteerden Williams en collega's over de incidentie van PCP na allogene en autologe stamceltransplantaties in een grote CIBMTR-analyse.² Bij bijna 28.000 allogene getransplanteerde en ruim 18.000 autoloog getransplanteerde patiënten was de incidentie van PCP respectievelijk 0,63 en 0,28%. PCP ontstond in de helft van de gevallen tussen 60 en 270 dagen na transplantatie, een kwart eerder (<60 dagen) en een kwart later. In de CIBMTR was slechts bij een derde van de geregistreerde patiënten bekend of en hoe zij PCP-profylaxe kregen; de auteurs konden hierdoor geen valide inschatting maken van de effectiviteit van behandeling. Een retrospectieve analyse van bijna 1.200 autologe transplantaties van de universiteit van Michigan (Ann Arbor, MI) toonde een cumulatieve incidentie van 0,42% bij patiënten zonder PCP-profylaxe.³

RISICOFACTOREN EN INDICATIE VOOR PROFYLAXE

Volgens verschillende observationele studies is de PCP-geassocieerde mortaliteit bij hiv-negatieve patiënten hoger dan dat wij kennen van hiv-positieve patiënten.¹ Daarom is het, naast het tijdig herkennen van het klinisch beeld, belangrijk om risicogroepen te identificeren waarbij profylaxe tegen PCP geïndiceerd is om symptomatische ziekte te voorkomen. Een Cochrane-review van 2014 heeft laten zien dat cotrimoxazol de incidentie van PCP verlaagt met 85%.⁴ De auteurs adviseren profylaxe bij een incidentie van hoger dan 6,2% ('number needed to treat' van 19). Dit is duidelijk aangetoond bij patiënten na transplantaties van allogene hematopoëtische stamcellen en solide organen, en patiënten die

worden behandeld in verband met een acute lymfatische leukemie. De ECIL- en IDSA-consensusrichtlijnen adviseren profylaxe tegen PCP tot ten minste zes maanden na allogene stamceltransplantaties of langer bij verlengd immuunsuppressivagebruik.^{5,6} Sommige centra staken de profylaxe pas bij een CD4-getal groter dan 200.

Naast de bovengenoemde indicaties zijn er behandelregimes die geassocieerd zijn met een verhoogd risico op het ontwikkelen van PCP (zie Tabel 2). Een duidelijk advies vóór profylaxe geldt voor patiënten met een hoge (cumulatieve) dosis prednisolon (of equivalent, zoals bij BEACOPP), R-CHOP van 14 dagen en fludarabine in combinatie met rituximab en cyclofosfamide.^{7,8} Incidentie van PCP bij patiënten die worden behandeld met andere (nieuwere) purine-analoga is onbekend, maar de meeste centra zullen kiezen voor profylactische medicatie tijdens en na behandelingen. Controversieel zijn behandelingen waarbij de incidentie lager is dan de genoemde 6,2%, waaronder R-CHOP van 21 dagen en idelalisib. Het is overigens opvallend dat de incidentie op PCP hoger is in studies met kleinere patiëntaantallen; grote observationele studies en meta-analyses zijn belangrijk om overschatting van het complicatierisico te voorkomen.

Zoals hierboven beschreven ligt de incidentie van PCP na een autologe stamceltransplantatie lager dan 1% en is daarom ook geen indicatie voor profylaxe. De IDSA geeft voor patiënten na autologe stamceltransplantatie geen concrete adviezen.⁶ De ECIL benoemt dat profylaxe moet worden overwogen bij patiënten met lymfoom-, leukemie- of myeloombehandelingen die purine-analogen of hoge dosis corticosteroïden hebben gehad; dit advies wordt echter niet onder-

TABEL 2. Immunochemotherapie, geassocieerd met een verhoogd risico op PCP.

	Incidentie	Bron
Prednisolon (20 mg per dag, langer dan een maand) - R-CHOP ₁₄ - 'Escalated' BEACOPP	12/153 = 7,8% (onbekend)	[7] [11]
Purine-analoga - Fludarabine - Fludarabine/cyclofosfamide/rituximab - Cladribine - Clofarabine	<14/264 = 5,3% 4/21 = 19% 22/2.269 = 1% 8/66 = 12% (onbekend) (onbekend)	[12] [13] [13] [8]
Alemtuzumab	<i>Zonder profylaxe</i> 2/24 = 8,3% <i>Met profylaxe</i> 4/417 = 0,9%	[14]
Idelalisib	35/1.391 = 2,5% <i>Met profylaxe</i> 1,3% <i>Zonder profylaxe</i> 3,4%	[15]
R-CHOP ₂₁	6/318 = 1,9%	[11]

steund door goede studies.⁵ Wij hebben op basis van onze eigen gegevens en bovenstaande overwegingen ons profylactisch beleid na autologe stamceltransplantatie niet aangepast: patiënten worden niet standaard behandeld met PCP-profylaxe.

Belangrijk is dat klinici zich bewust zijn van het verhoogde risico op PCP bij specifieke behandelingen. Zelfs bij patiënten mét profylactische medicatie, dient vroegtijdig gerichte diagnostiek te worden verricht als risicopatiënten zich presenteren met het klinisch beeld van pneumonie. In de hematologische praktijk wordt de diagnose PCP vaak pas overwogen als de patiënt niet reageert op empirische antibiotische therapie. Wij adviseren het laagdrempelig inzetten van hogeresolutie-CT (HR-CT) van de longen, zeker als de respiratoire klachten discrepant ernstiger zijn dan te zien is op een conventionele X-thorax. Daarnaast vereist het stellen van de diagnose invasieve diagnostiek door middel van BAL.

CONCLUSIE

PCP is een zeldzame complicatie na autologe stamceltransplantaties. Profylaxe wordt bij deze categorie patiënten niet standaard aanbevolen. Het klinisch beeld van PCP bij hematologische patiënten kan evident anders zijn dan dat wij kennen van onze ervaringen met hiv-geïnfecteerde patiënten,

met een sneller en ernstiger beloop. Het herkennen van risicogroepen en het laagdrempelig inzetten van gerichte onderzoeken (HR-CT en BAL) zijn van essentieel belang voor adequate diagnostiek en behandeling.

REFERENTIES

1. Cordonnier C, Cesaro S, Maschmeyer G, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia: still a concern in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2379-85.
2. Williams KM, Ahn KW, Chen M, et al. The incidence, mortality and timing of Pneumocystis jirovecii pneumonia after hematopoietic cell transplantation: a CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:573-80.
3. Raser K, McNulty ML, Yanik G, et al. Routine prophylaxis of Pneumocystis jirovecii pneumonia in recipients of autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:S116-7.
4. Stern A, Green H, Paul M, et al. Prophylaxis for pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD005590.
5. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, et al. ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2397-404.
6. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1143-238.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Pneumocystispneumonie (PCP) is een zeldzame complicatie na autologe hematopoëtische stamceltransplantatie. Profylaxe wordt niet standaard aanbevolen.
- 2** PCP-profylaxe wordt aanbevolen bij hoogrisicopatiënten, waaronder na allogene stamceltransplantatie, solide orgaantransplantatie, hoge (cumulatieve) dosis steroïden, behandeling met purine-analoga en R-CHOP¹⁴.
- 3** De ziektepresentatie van PCP bij niet-hiv-geïnfekteerde patiënten is geassocieerd met een hogere mortaliteit dan bij hiv-geïnfekteerde patiënten.
- 4** Clinici dienen laagdrempelig gerichte diagnostiek (HR-CT thorax en BAL) in te zetten bij patiënten met een verhoogd risico op PCP die zich presenteren met respiratoire klachten.

7. Yale SH, Limper AH. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency Syndrome: associated illnesses and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clinic Proc* 1996;71:5-13.

8. Haeusler GM, Slavin MA, Seymour JF, et al. Late-onset Pneumocystis jirovecii pneumonia post-fludarabine, cyclophosphamide and rituximab: implications for prophylaxis. *Eur J Haematol* 2013;91:157-63.

9. Ewald H, Raatz H, Boscacci R, et al. Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD006150.

10. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, et al. ECIL guidelines for treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2405-13.

11. Jiang X, Mei X, Feng D, et al. Prophylaxis and treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia in lymphoma patients subjected to rituximab-contained therapy: a systemic review and meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015;10:e0122171.

12. O'Brien S, Kantarjian H, Beran M, et al. Results of fludarabine and prednisone therapy in 264 patients with chronic lymphocytic leukemia with multivariate analysis-derived prognostic model for response to treatment. *Blood* 1993;82:1695-700.

13. Byrd JC, Hargis JB, Kester KE, et al. Opportunistic pulmonary infections with fludarabine in previously treated patients with low-grade lymphoid malignancies: a role for pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis. *Am J Hematol* 1995;49:135-42.

14. Rai KR, Freter CE, Mercier RJ, et al. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. *J Clin Oncol* 2002;20:3891-7.

15. Sehn LH, Hallek M, Jurczak W, et al. A Retrospective analysis of Pneumocystis jirovecii pneumonia infection in patients receiving idelalisib in clinical trials. *Blood* 2016;128:3705.

ONTVANGEN 29 MEI 2017, GEACCEPTEERD 24 JULI 2017.